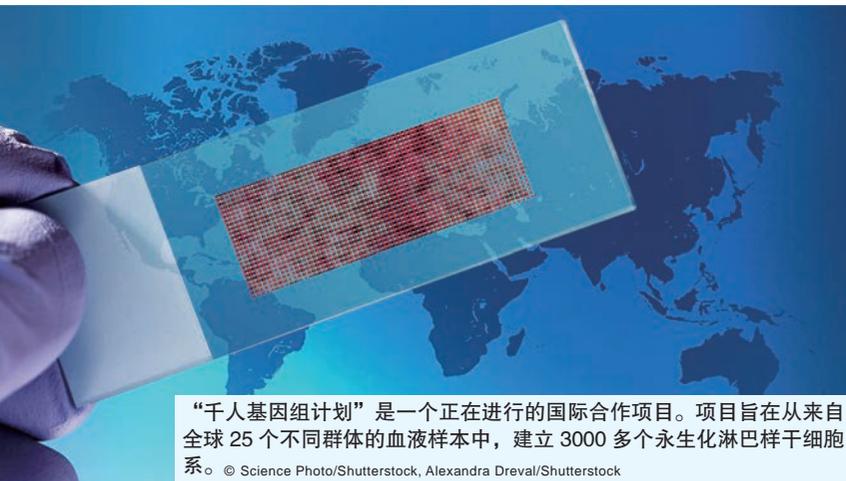


## 细胞毒性概要

### 迈向化学特异性调节因子的第一步

人类化学物质的风险评估一直依赖于费用高、耗时长传统的传统方法来决定细胞毒性和暴露的可允许限值。基于细胞水准的高通量筛选法是一种很实用的选择，可以快速评估某种化学物质并设定可靠的安全限值。*EHP* [123(5):458-466 (2015)]刊登的一项研究表明，这些检测方法也可以用来估算人群的反应范围。

传统的化学物质风险评估是对某种化学物质进行量的检测，这个量的化学物质对动物暴露后并没有导致动物出现可观察的反应。为了推测对人类健康的影响，这个检测量会除以一个物种间不确定因子，考虑到某些个体可能特别容易受到该化学物质的伤害，得出的结果还会被除以10作为额外的安全因子。



“千人基因组计划”是一个正在进行的国际合作项目。项目旨在从来自全球 25 个不同群体的血液样本中，建立 3000 多个永生淋巴样干细胞系。© Science Photo/Shutterstock, Alexandra Dreval/Shutterstock

然而，风险评估还是具有一定不确定性。而且，传统的风险评估方法过于繁冗复杂，难以有效评估数量巨大、日益增多并大量积压的化学物质。这些挑战促使人们开发高效的体外检测方法和项目来筛选成千上万的化学物质，检测它们的生物作用和发生作用的暴露水平。这些项目普遍缺乏的是如何解释个体间的差异性，这也是本研究致力于要填补的空白。

“即使有成百上千的基于细胞或无细胞模型，很多化学物质通过这些模型进行检测，我们还是未能解决对监管决策来说非常重要的一个关键问题：那就是在这些反应中可能存在多少个个体间的差异。”该研究的共同作者，德州农工大学 (Texas A&M University) 兽医综合生物科学系教授 Ivan Rusyn 如是说。

为了实现目标，研究人员使用了能快速评估细胞毒性（化合物杀死细胞的能力）的高通量筛选检测方法。作者们使用的细胞来自“千人基因组计划”。该国际合作项目正在进行，旨在从来自全球25个不同群体的血液样本中，

建立3000多个永生淋巴样干细胞系。这些细胞系和他们的基因图谱可供全世界的研究人员用以研究导致疾病的遗传贡献，或者像本研究那样被用作对毒素入侵的反应。

研究人员使用了1086个细胞系，相当于代表多国家人群的1086个个体，来评估179种化学物质在8种不同浓度时的毒性。他们的数据分析特别关注不同细胞系之间的应答差异。“一些化学物质在研究的范围内没有显示细胞毒作用；但是其他化学物质却显示非常高。这些结果可以帮助人们把研究的重点放在毒性更强的化合物上”。研究的共同作者，北卡罗莱纳州立大学的统计和生物科学教授 Fred Wright 说道。

研究人员也比较了出现细胞毒作用的细胞系间的遗传变异情况。有趣的是，这个分析聚焦那些特定膜蛋白和溶质转运蛋白的基因，特别是 *SLC7A11*。这个基因的一个变体与几种化学物质的易感性差异有关联，这个基因本身在之前就与化疗药物耐药性有关联。

哈姆纳健康科学研究院 (Hamner Institutes for Health Sciences) 的高级研究员 Barbara Wetmore 认为本研究在增进了解“个体基因变异在多大程度上造成了人群总体变异”这方面迈出了重要一步。“这是黑洞之一。”Wetmore 说道。她没有参与该研究。“我们知道需要关注变异性，我们也在所有人群中保护这种变异性。但是，直到最近，我们还是缺少合适的工具去研究”。

Wetmore 说，本研究所做的工作及其发现极为重要，在将来指引研究促进人群变异性的其他因素，例如药物动力学变异、靶器官易感等方面，这些领域还未有高通量工具。而且，她说道，像这样的进步将会极大地提高我们能力，以确保所有的敏感人群在生命周期中受到足够的保护。

这项研究实现了它的主要目标：确认体外细胞毒性检测是能够被用来收集毒物反应个体差异的范围信息。除此之外，该研究最近的数据证明，可以用基于化学物质结构和个体基因组来进行基于计算机的毒性预测。“我们是在提供科学证据来自做出有根据的决策，使我们能摆脱以一刀切的默认假设方式去解决所有物种间和所有个体间的差异性。”Rusyn 说道，“理解个体间差异的范围是消除风险评估不确定性的第一步。”

Julia R. Barrett, 硕士，生命科学编辑 (ELS)，居住在威斯康星州麦迪逊市的科学作家和编辑。她是国家科学作家协会 (National Association of Science Writers) 会员和生命科学编辑委员会 (Board of Editors in the Life Sciences) 会员。

译自 *EHP* 123(5):A136 (2015)

翻译：宋彦

本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.123-A136>